

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
11 **DE 3338212 A1**

51 Int. Cl. 3:
C07J 1/00
A 61 K 31/565
A 61 K 45/05

21 Aktenzeichen: P 33 38 212.3
22 Anmeldetag: 18. 10. 83
43 Offenlegungstag: 25. 4. 85

DE 3338212 A1

71 Anmelder:
Schering AG, 1000 Berlin und 4709 Bergkamen, DE

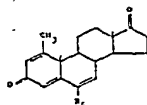
72 Erfinder:
Kerb, Ulrich, Dr.; Nishino, Yukishige, Dr., 1000 Berlin,
DE

DE 3338212 A1

54 1-Methyl-androsta-1,4,6-trien-3,17-dione, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

1-Methyl-androsta-1,4,6-trien-3,17-dione der allgemeinen Formel I

\$F1



worin

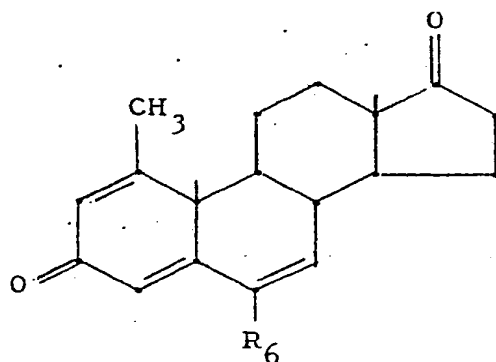
R₆ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind zur Fertilitätskontrolle und zur Behandlung von Krankheiten geeignet, die durch Östrogene hervorgerufen werden.

DE 3338212 A1

Patentansprüche

- 1.) 1-Methyl-androsta-1,4,6-trien-3,17-dione der allgemeinen Formel I

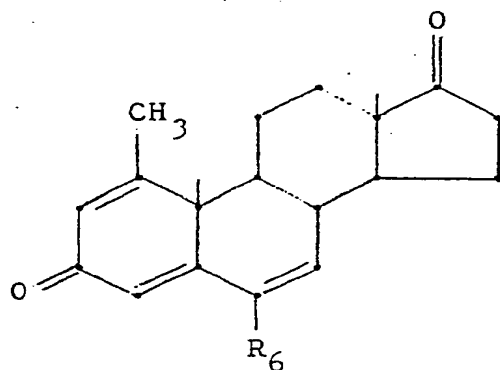


(I),

worin

R₆ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet.

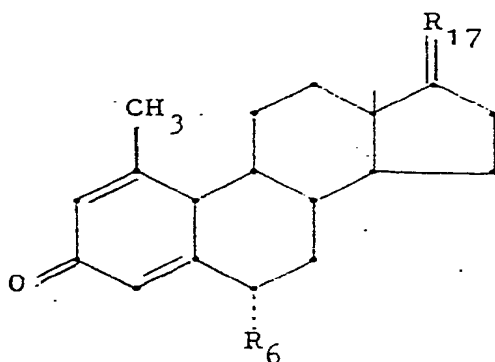
- 2.) 1-Methyl-androsta-1,4,6-trien-3,17-dion.
- 3.) 1,6-Dimethyl-androsta-1,4,6-trien-3,17-dion.
- 4.) Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch den Gehalt an einer Verbindung gemäß Anspruch 1 bis 3.
- 5.) Verfahren zur Herstellung von 1-Methyl-androsta-1,4,6-trien-3,17-dionen der allgemeinen Formel I



(I),

worin

R_6 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



(II),

worin

R_6 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

R_{17} H(OR) oder O bedeutet, und R Wasserstoff oder eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt,

in Allylstellung bromiert, aus 6,7-Stellung HBr abspaltet, die 1-Brommethylverbindung reaktiv entbromiert, eine 17-Alkanoyloxyverbindung verseift und die 17-Hydroxygruppe oxydiert.

**1-Methyl-androsta-1,4,6-trien-3,17-dione,
Verfahren zu deren Herstellung und diese
enthaltende pharmazeutische Präparate**

Die Erfindung betrifft 1-Methyl-androsta-1,4,6-trien-3,17-dione der allgemeinen Formel I, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate gemäß der Patentansprüche.

In 1-Stellung nicht methyliertes Androsta-1,4,6-trien-3,17-dion ist als Aromatasehemmer bekannt (Endocrinology 92 (1973) 866 und Cancer Research 42 (1982) 3360). Als Aromatasehemmer werden Verbindungen bezeichnet, die geeignet sind, die endogene Bildung von Östron bzw. Östradiol aus 4-Androsten-3,17-dion bzw. Testosteron durch Hemmung des für diese Umwandlung (Aromatisierung) verantwortlichen Enzymsystems (Aromatasen) teilweise oder ganz zu verhindern.

Es wurde nun gefunden, daß durch Einführung einer 1-Methylgruppe in das Trienonsystem die Hemmung der Östrogenbiosynthese gegenüber Androsta-1,4,6-trien-3,17-dion erheblich gesteigert wird.

Die Beeinflussung der PMSG (pregnant mare serum gonadotropin) stimulierten Östrogensekretion durch 1,4,6-Androstatrien-3,17-dion (A) und durch erfindungsgemäßes 1-Methyl-androsta-1,4,6-trien-3,17-dion (B) wurde bei infantilen weiblichen Ratten untersucht. Die durch Behandlung mit PMSG vermehrte Sekretion von Östradiol kann durch Applikation von Inhibitoren der Östrogenbiosynthese (Aromatasehemmstoffen) vermindert werden.

Versuch und Auswertung wurden wie folgt durchgeführt:

20 Tage alte weibliche Ratten wurden alle 2 Tage insgesamt 7 x mit 100 I.U. PMSG subcutan vorbehandelt. Eine Stunde vor und 8 Stunden nach der letzten PMSG-Applikation (d_{12}) erhielten die Tiere die Testsubstanz durch Injektion. 24 Stunden nach der letzten PMSG-Applikation wurden die Tiere getötet. Im Serum wurde dann Östradiol radioimmunologisch bestimmt. In der folgenden Tabelle wird die Östradiolkonzentration in nMol/l und die Standardabweichung angegeben.

T a b e l l e

Substanz	Dosis mg/Tier 2 x s.c.	Östradiolkonzentration im Serum nMol/l
PMSG-Kontrolle	-	2,02 \pm 1,08
A	3	1,94 \pm 1,06
B	3	0,65 \pm 0,26

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die erfindungsgemäße Substanz B einen stärkeren Abfall der Östradiolkonzentration bewirkt als die bekannte Substanz A.

Als Inhibitoren der Östrogenbiosynthese sind die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung aller Krankheiten geeignet, die durch Östrogene bedingt oder von Östrogenen abhängig sind. Zu den Krankheiten, die mit den neuen Verbindungen behandelt werden können, gehören zum Beispiel die östrogen-abhängigen Tumore, wie zum Beispiel Mammacarcinom oder Prostatahyperplasie. Dazu gehören auch östrogen-bedingte Zustände, wie zum Beispiel die Gynäkomastie.

Ferner sind die neuen Verbindungen geeignet zur Beeinflussung der Fertilität, zum Beispiel beim Mann zur Behandlung der Oligospermie und bei der Frau zur Verhütung der Konzeption.

Wahrscheinlich sind Aromatasehemmer der vorliegenden Art auch zur Behandlung des drohenden oder erfolgten Herzinfarkts geeignet. Es gibt Anzeichen dafür, daß erhöhte Östrogenspiegel beim Mann einem Myocardinfarkt vorangehen. (Am. J. Med. 73 (1982) 872). Eine Senkung des Östrogenspiegels durch Verabreichung von Aromatasehemmern könnte zum Beispiel das Infarktrisiko herabsetzen.

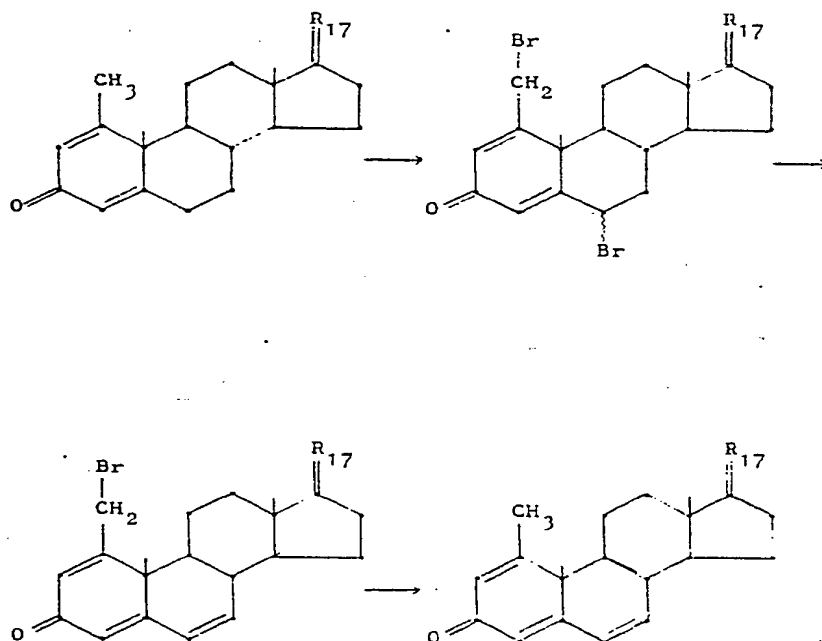
Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten. Die Herstellung der Präparate erfolgt nach an sich bekannten Methoden der Galenik durch Mischen mit einem für die enterale, perkutane oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial.

In 1-Stellung unsubstituiertes 1,4,6-Androstatrien-3,17-dion wird gemäß US-Patent 3 020 294 durch Bromieren und Dehydrobromieren von 4-Androsten-3,17-dion unter Einführung von Doppelbindungen in 1,2- und 6,7-Stellung hergestellt.

Die erfindungsgemäßen 1-Methyl-androsta-1,4,6-trien-3,17-dione der allgemeinen Formel I können nach diesem Verfahren nicht erhalten werden.

Auch die Dehydrierung von 1-Methyl-17-hydroxy-5 α -androst-1-en-3-on oder 1 β -Methyltestosteron mit Dichlordicyanobenzochinon oder Chloranil führt nicht über $\Delta^{1,4}$ -ungesättigte Androstadiene hinaus.

Die Einführung der Δ^6 -Doppelbindung in 1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dione der allgemeinen Formel II gelingt gemäß Anspruch 5 durch Allylbromierung und Bromwasserstoffabspaltung sowie reduktive Entbromierung der 1-Brommethylverbindung nach folgendem Schema:



Die Allylbromierung wird zum Beispiel mit N-Bromsuccinimid, N-Bromacetamid, 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin oder Dibromtetrachlorethan in Gegenwart eines Radikalbildners wie Dibenzoylperoxid in einem Lösungsmittel vorgenommen. Als Lösungsmittel kommen vorzugsweise chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie zum Beispiel Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Tetrachlorethylen infrage. Die Umsetzung erfolgt bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei der Siedetemperatur der Lösung.

Die Bromwasserstoffabspaltung unter Ausbildung der Δ^6 -Doppelbindung erfolgt durch Erhitzen der 6-Bromverbindung mit basischen Mitteln, vorzugsweise mit Lithiumbromid und Lithiumcarbonat oder mit Lithiumbromid und Calciumcarbonat in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid bei Temperaturen von 50 bis 120 °C. Eine weitere Möglichkeit der HBr-Abspaltung besteht darin, daß man die 6-Bromverbindung in Collidin oder Lutidin erhitzt.

Die Entbromierung der 1-Brommethylverbindung erfolgt durch Reduktion. Geeignete Reduktionsmittel sind zum Beispiel Natriumjodid in Eisessig, Tributylzinnhydrid oder Triphenylzinnhydrid in Toluol oder Tetrahydrofuran, Raney-Nickel in Methanol oder Chrom(II)-acetat in Dimethylformamid. Die Temperaturen bei der reduktiven Entbromierung betragen etwa 20 bis 100 °C.

Falls in 17-Stellung des Ausgangssteroids der allgemeinen Formel II eine Alkanoyloxygruppe vorliegt, kann diese in üblicher Weise verseift und die freie 17-Hydroxygruppe in an sich bekannter Weise oxydiert werden.

Die Verseifung erfolgt beispielsweise mit einer anorganischen Base in alkoholischer Lösung.

Die Oxydation wird vorzugsweise mit Chromsäurereagenzien ($\text{CrO}_3 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ oder $\text{CrO}_3 \cdot \text{Pyridin}$) oder mit Pyridiniumdichromat oder -chlorchromat durchgeführt.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II sind bekannt oder können durch einfache Umsetzungen aus Vorprodukten hergestellt werden.

So kann zum Beispiel 17 β -Acetoxy- oder 17 β -Hydroxy-1-methyl-androsta-1,4-dien-3-on aus 17 β -Acetoxy- oder 17 β -Hydroxy-1 α -methyl-5 α -androstan-3-on durch Bromierung und Dehydrobromierung hergestellt werden. Aus der 17 β -Hydroxyverbindung wird durch Oxydation mit $\text{CrO}_3 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ 1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion wie folgt erhalten:

6,01 g 17 β -Hydroxy-1-methyl-androsta-1,4-dien-3-on werden in 100 ml Aceton gelöst. Zu dieser Lösung werden 22 ml einer Chromsäurelösung (hergestellt aus 6,67 g CrO_3 , 6 ml konzentrierter H_2SO_4 und Auffüllen mit Wasser auf 100 ml) bei Raumtemperatur getropft. Es wird 1 Stunde nachgerührt und anschließend in Eiswasser gefällt, das Produkt wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält nach Umkristallisieren aus Aceton/Hexan 5,25 g 1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion vom Schmelzpunkt 165 - 166 °C.

Das Ausgangsmaterial für Beispiel 4 1,6 α -Dimethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion wird wie folgt hergestellt:

- a) Zu 7,62 g Kupfer-I-jodid in 60 ml Ether werden bei -40 °C 50 ml einer 1,6 molaren Lithiummethyl-Lösung in Ether zugetropft, wobei die Temperatur auf -15 °C ansteigt. Dazu wird eine Lösung von 5,97 g 6 α -Methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (J. Chem. Soc. 1962, 29) in 40 ml Methylenchlorid zugetropft und gekühlt, so

daß die Badtemperatur auf -15°C gehalten wird. Es wird anschließend 45 Minuten bei -2°C nachgerührt. Nach Zerlegen mit Ammoniumchlorid-Lösung wird in Methylenchlorid aufgenommen, der Methylenchlorid-extrakt mit Ammoniumchlorid-Lösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird an Silicagel chromatographiert und aus Isopropylether umkristallisiert. Man erhält 3,5 g $1\alpha,6\alpha$ -Dimethyl-androst-4-en-3,17-dion vom Schmelzpunkt $111 - 112^{\circ}\text{C}$.

- b) 3,4 g $1\alpha,6\alpha$ -Dimethyl-androst-4-en-3,17-dion werden in 150 ml Dioxan nach Zugabe von 1 ml 1N-Perchlorsäure und 300 mg 10 %iger Palladiumkohle hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat nach Zugabe von Natriumacetat eingedampft. Nach Lösen in Methylenchlorid, Waschen mit Wasser und Eindampfen werden 3,2 g Schaum erhalten. Dieses Rohprodukt wird in 30 ml Eisessig gelöst, 1 ml Brom in 15 ml Eisessig dazugetropft und 5 Minuten nachgerührt. Es wird in Eiswasser gefällt, das Produkt abgesaugt mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird in 30 ml Dimethylformamid mit 21 g Lithiumbromid und 14 g Calciumcarbonat 4 Stunden bei 120°C Badtemperatur gerührt. Nach dem Erkalten wird in Eiswasser gefällt, abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Nach Chromatographieren und Umkristallisieren aus Aceton/Hexan erhält man 1,2 g $1,6\alpha$ -Dimethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion vom Schmelzpunkt $234 - 235^{\circ}\text{C}$.

Beispiel 1

17 β -Acetoxy-1-methyl-androsta-1,4,6-trien-3-on

- a) 12 g 17 β -Acetoxy-1-methyl-androsta-1,4-dien-3-on werden in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 14,5 g N-Bromsuccinimid und 0,48 g Dibenzoylperoxid versetzt und 70 Minuten unter Rückfluß und Argonbe-gasung erhitzt.

Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Succinimid abfiltriert und das Filtrat mit Natriumsulfit-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Silikagel chromatographiert. Mit Methylenchlorid-Essigester wird das 17 β -Acetoxy-1-brommethyl-6-brom-androsta-1,4-dien-3-on eluiert.

- b) 8,7 g 17 β -Acetoxy-1-brommethyl-6-brom-androsta-1,4-dien-3-on werden in 90 ml Dimethylformamid mit 6 g Lithiumbromid und 5 g Lithiumcarbonat 2 Stunden bei 90 °C Badtemperatur gerührt. Die anorganischen Salze werden nach dem Abkühlen abgesaugt, mit Aceton gewaschen, das Filtrat im Vakuum konzentriert, in Eiswasser gefällt, abgesaugt und getrocknet. Das so erhaltene rohe 17 β -Acetoxy-1-brommethyl-androsta-1,4,6-trien-3-on (6,7 g) wird in 200 ml Toluol gelöst, 20 ml Tributylzinnhydrid und 1 g Azoisobutyronitril hinzugefügt und 3 Stunden bei 70 °C Badtemperatur unter Argon gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer weitgehend eingeengt.

Nach Chromatographie an Silicagel, Gradientenelution mit Methylenchlorid-Essigester, erhält man 3,5 g 17 β -Acetoxy-1-methyl-androsta-1,4,6-trien-3-on, das nach Umkristallisation aus Aceton-Hexan bei 215 - 218 °C schmilzt.

Beispiel 2

17 β -Hydroxy-1-methyl-androsta-1,4,6-trien-3-on

2,96 g 17 β -Acetoxy-1-methyl-androsta-1,4,6-trien-3-on werden in 30 ml Methanol und 14 ml Methylenchlorid gelöst, mit einer Lösung aus 0,8 g Kaliumhydroxid in 10 ml Methanol versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Argonbegasung gerührt. Nach Neutralisation mit Essigsäure und Einengen im Vakuum wird in Eiswasser gefällt. Das Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Methylenchlorid-Isopropylether erhält man 2,38 g 17 β -Hydroxy-1-methyl-androsta-1,4,6-trien-3-on vom Schmelzpunkt 208 - 211 °C.

Beispiel 3

1-Methyl-androsta-1,4,6-trien-3,17-dion

2,3 g 17 β -Hydroxy-1-methyl-androsta-1,4,6-trien-3-on werden in 60 ml Aceton und 20 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0 - 5 °C mit 5 ml einer Chromsäurelösung (hergestellt aus 6,67 g CrO₃, 6 ml konzentrierter H₂SO₄ und mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt) 15 Minuten gerührt. Anschließend wird in Eiswasser gefällt, das Produkt abgesaugt und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Aceton-Hexan erhält man 1,85 g 1-Methyl-androsta-1,4,6-trien-3,17-dion vom Schmelzpunkt 185 - 186 °C.

Beispiel 4

1,6-Dimethyl-androsta-1,4,6-trien-3,17-dion

1,1 g 1,6 α -Dimethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion werden analog Beispiel 1 umgesetzt. Man erhält 1,6-Dimethyl-androsta-1,4,6-trien-3,17-dion vom Schmelzpunkt 215 - 218 °C.

Beispiel 5

17 β -Acetoxy-1-methyl-androsta-1,4,6-trien-3-on

4,8 g 17 β -Acetoxy-1-brommethyl-androsta-1,4,6-trien-3-on werden in 80 ml Eisessig mit 24 g Natriumjodid 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird in verdünnte Natriumthiosulfat-Lösung eingerührt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Aceton-Hexan erhält man 3,2 g 17 β -Acetoxy-1-methyl-androsta-1,4,6-trien-3-on vom Schmelzpunkt 216 - 218 °C. Das Produkt ist identisch mit der nach Beispiel 1 hergestellten Verbindung.